

Monatsschr Kinderheilkd 2021 · 169:30–38  
<https://doi.org/10.1007/s00112-020-01083-8>  
Angenommen: 23. November 2020  
Online publiziert: 16. Dezember 2020  
© Der/die Autor(en) 2020

Redaktion  
G. Hansen, Hannover



M. Stanulla<sup>1</sup> · F. Erdmann<sup>2</sup> · C. P. Kratz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup> Deutsches Kinderkrebsregister, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Universitätsmedizin, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, Deutschland

# Risikofaktoren für Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter

**Während seit den 1970er-Jahren enorme Fortschritte bezüglich des Verständnisses der Biologie von Tumorzellen und der Behandelbarkeit von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter erzielt werden konnten, hat die Suche nach ihren Ursachen im selben Zeitraum wenig klare Erkenntnisse zutage gefördert – für die meisten Krebsarten bei Kindern und Jugendlichen bleiben die Auslöser und Risikofaktoren weitestgehend unbekannt. Eine aktuelle Ausnahme stellt die Identifizierung von konstitutionellen Chromosomenanomalien sowie pathogenen Keimbahnvarianten und Polymorphismen meist in oder in der Nähe von Krebsveranlagungsgenen dar, die bei Kindern und Jugendlichen zu einem erhöhten Krebsrisiko führen.**

## Hintergrund

Bei einer zugrunde liegenden durchschnittlichen Bevölkerung von etwa 13,3 Mio. Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren im Zeitraum von 2009 bis 2018 in Deutschland wurden dem Deutschen Kinderkrebsregister in Mainz in den letzten Jahren ca. 2200 inzidente Krebserkrankungen jährlich für diese Altersgruppe gemeldet [1]. Krebs im Kindes- und Jugendalter ist somit selten – die altersstandardisierte Inzidenz beträgt ca. 170/1.000.000 und Jahr, was ungefähr einem von 6000 Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren entspricht [1]. Das Risiko, dass ein einzelnes Kind bzw. einzelner Jugend-

licher zwischen der Geburt und dem 18. Lebensjahr an Krebs erkrankt, beträgt etwa 1:330. Häufigste Diagnosen sind Leukämien (ca. 30%), Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS; ca. 24%), Lymphome (ca. 15%), Weichteilsarkome und periphere Nervenzelltumoren (je ca. 6%), Knochen-, Nieren- (je ca. 5%) und Keimzelltumoren (ca. 4%). Dank der Weiterentwicklung effizienter Diagnostik und Therapieansätze im Rahmen kooperativer, multizentrischer klinischer Studien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) überleben heutzutage mehr als 85% der Patienten ihre Krebserkrankung [1, 2]. Den Eltern, Familien und Patienten kann die Frage nach den Ursachen der Krebserkrankung in den allermeisten Fällen noch immer nicht beantwortet werden. Es wird in der Pathogenese der Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen von einem Zusammenspiel endogener und exogener Faktoren auf verschiedenen Ebenen ausgegangen (Abb. 1). In diesem Beitrag wird der aktuelle wissenschaftliche Kenntnisstand hierzu zusammengefasst. Weiterhin wird darlegt, wie stetig wachsendes Wissen in diesem Bereich zukünftige Präventions-, Diagnose- und Therapiestrategien beeinflussen könnte.

## Exogene Risikofaktoren

### Ionisierende Strahlung

Es ist seit Jahrzehnten bekannt, dass ionisierende Strahlung in hoher Dosis das Risiko für Krebserkrankungen im

Kindes- und Jugendalter erhöht [3–5]. In der letzten Dekade wurden zudem wiederholt auch moderater ausgeprägte Zusammenhänge zwischen verhältnismäßig geringen Strahlendosen in der radiologischen Medizin (CT-Untersuchungen) und Krebserkrankungen, v. a. Hirntumoren, im Kindes- und Jugendalter aufgezeigt [6, 7].

### Vorausgegangene Chemotherapie

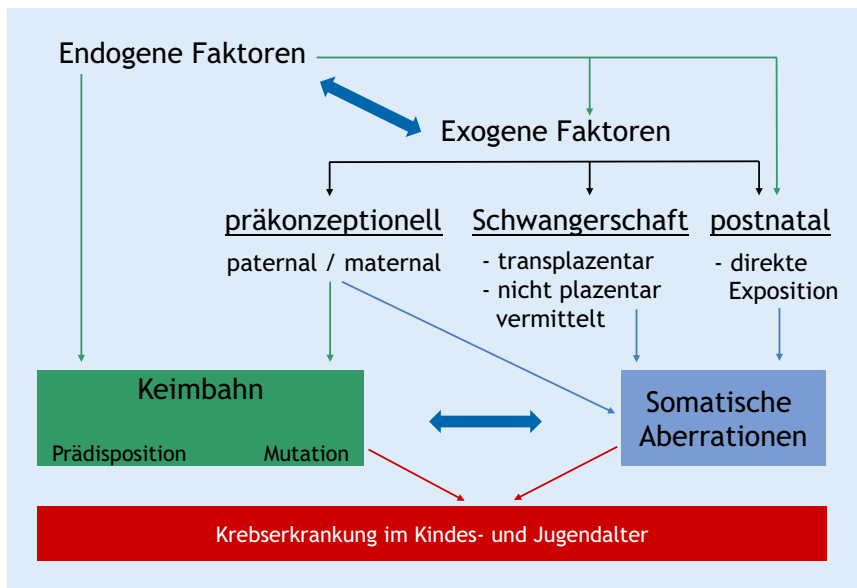
Ein weiterer akzeptierter exogener Risikofaktor für eine Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter ist eine vorherige Chemotherapie mit genotoxischen Substanzen, insbesondere die Exposition gegenüber Alkylanzien und Topoisomerase-II-Hemmern, die zu myelodysplastischen Syndromen und akuten myeloiden Leukämien führen kann [5, 8].

### Weitere Faktoren

Für viele andere exogene Risikofaktoren wie beispielsweise Luftverschmutzung, Pestizide, Lösungsmittel oder andere Chemikalien gibt es zwar vereinzelte Hinweise auf Zusammenhänge mit entsprechender Exposition und Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Die vermittelten Effektgrößen sind jedoch häufig eher schwach und/oder

**Infobox** Mehr Informationen zum Thema

- <https://www.kinderkrebsregister.de/>
- <http://www.krebs-praedisposition.de/>



**Abb. 1** ▲ Multiple Faktoren interagieren auf verschiedenen Ebenen in der Pathogenese von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter. (Adaptiert nach Anderson et al. [30])

konnten vielfach nicht unabhängig und einheitlich in weiteren Studien bestätigt werden [9–11]. Aufgrund der inkonsistenten Evidenz gelten diese Risikofaktoren daher nicht als vollends akzeptiert.

### Exkurs: Design von Studien zu Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter.

Da Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter, wie oben bereits beschrieben, selten sind, wurden die meisten epidemiologischen Untersuchungen zu Risikofaktoren im Rahmen von Fall-Kontroll-Studien durchgeführt. In solchen Studien werden Merkmale von Patienten (Fälle) mit jenen sorgfältig ausgewählter krankheitsfreier Individuen (Kontrollen) verglichen. Häufig ist man bei dieser retrospektiven Art der Analyse auf die Befragung und Erinnerung der Eltern angewiesen. Wenn es z. B. darum geht, die Exposition gegenüber Pestiziden oder Luftverschmutzung zu erfassen oder die Ernährungsgewohnheiten, Medikamenten- oder Genussmittelexposition der Eltern vor der Kinderkrebsdiagnose abzuschätzen, kann die rückblickende Wahrnehmung zwischen Fällen und Kontrollen häufig unterschiedlich gut ausgeprägt sein. Dieses Phänomen macht retrospektive Studien u. a. anfälliger für Verzerrungen (Bias) in der Erhebung von Information, was

bei der Interpretation von Ergebnissen berücksichtigt werden muss.

### » Aktuell können <10% der Kinderkrebserkrankungen ätiologisch durch exogene Faktoren erklärt werden

Wichtig ist daher, Studienergebnisse immer im Kontext des Studiendesigns zu beurteilen (Potenzial für Bias; [11]). Insgesamt können aktuell nur wenige Kinderkrebserkrankungen (<10%) ätiologisch durch exogene Faktoren erklärt werden – entweder sind die Zahlen der Exponierten bei starken Risikofaktoren klein oder die Effekte schwächerer Risikofaktoren nur marginal wirksam. Letztendliche Aufklärung für beobachtete, aber bislang nicht allgemein akzeptierte exogene Risikofaktoren könnten qualitativ hochwertige prospektive Studien mit präziser Expositionsabschätzung erbringen, die gleichzeitig auch die molekulare Heterogenität der spezifischen Krebserkrankungen berücksichtigen sollten. Solche Studien sind aufgrund der geringen Fallzahl von Krebserkrankungen im Kindesalter nur unter hohem Zeitaufwand durchzuführen und mit enormen Kostenanstrengungen verbunden. Gleichförmige Beobachtungen in

mehreren unabhängigen Studien können die Bedeutung eines Risikofaktors unterstützen. Für diagnostische Entitäten, in denen mehrere unabhängige Studien zu bestimmten Risikofaktoren durchgeführt wurden, kann die Zusammenführung der Daten in einer Metaanalyse für die Risikoabschätzung hilfreich sein. Solche Untersuchungen wurden insbesondere bei der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL), der häufigsten Krebserkrankung bei Kindern und Jugendlichen, durchgeführt und beschreiben z. B. Risikoerhöhungen mit häuslicher oder mütterlicher Pestizidexposition oder Risikoerniedrigungen durch Stillen oder den Besuch von Betreuungseinrichtungen für Kinder [10–14]. Es bleibt bei der Beurteilung der Metaanalysen zu bedenken, dass das Problem einer exakten Erfassung der Erkrankung vorausgehenden Exposition durch die Zusammenführung mehrerer retrospektiver Studien nicht adressiert wird.

### Infektiologische Faktoren

Den wohl am intensivsten beforschten und diskutierten Zusammenhang von exogener Exposition mit Entstehung einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter stellt die Beziehung zwischen infektiologischen Faktoren und ALL dar. Die Hypothese, dass das Risiko für eine Leukämie durch infektiologische Trigger-Faktoren moduliert werden könnte, formulierte der britische Arzt Gordon Ward bereits 1917 [15]. Seither hat eine Reihe von Studien untersucht, ob häufige Infektionen in frühen Lebensjahren oder Faktoren, die stellvertretend für die Exposition gegenüber Infektionen stehen (z. B. Besuch einer Betreuungseinrichtung für Kinder, Zusammenleben mit Geschwistern), mit dem Risiko für eine ALL zusammenhängen. Hierbei ist in verschiedenen Studien – wohlgermerkt nicht allen – beobachtet worden, dass Kinder, die eine ALL entwickeln, seltener früh in Betreuungseinrichtung gegangen sind als Kinder, die die Krankheit nicht entwickeln [14]. Dazu passend wurde in einigen Studien beobachtet, dass Kinder mit älteren Geschwistern seltener an ALL erkranken – ebenfalls

bekommen Kinder, die mindestens ein halbes Jahr gestillt wurden, mit geringerer Wahrscheinlichkeit eine ALL [11, 13]. Aus den epidemiologischen Studien der vergangenen Jahrzehnte sind letztlich zwei prominente Hypothesen hervorgegangen: 1) Kinlens Hypothese besagt, dass Leukämie im Kindesalter durch eine oder mehrere Virusinfektionen verursacht wird, deren Übertragung durch Bevölkerungsmischung gefördert wird, da in einer solchen Konstellation infizierte und anfällige Personen einen erhöhten Kontaktgrad hätten [16]. 2) Greaves dagegen postuliert, dass eine verzögerte Exposition gegenüber häufigen Infektionen in sehr frühen Lebensjahren zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Leukämie bei Kindern führt, insbesondere für die B-Zell-Vorläufer-ALL zwischen 2 und 5 Jahren (Altersgipfel; [17, 18]). Beide Hypothesen stimmen mit der Annahme überein, dass die ALL des Kindes- und Jugendalters durch eine abnorme Immunantwort auf Infektionen verursacht werden kann. Erhellend im Zusammenhang der auf epidemiologischen Daten basierenden Infektionshypothese sind aktuelle Studienergebnisse von Kollegen aus Düsseldorf und Salamanca. In aufwendigen Untersuchungen konnten die Wissenschaftler zeigen, dass Mäuse mit einer genetischen Prädisposition gegenüber ALL nur dann eine Leukämie entwickelten, wenn sie nach der Geburt herkömmlichen Infektionserregern ausgesetzt waren [19]. Im Gegensatz dazu blieben genetisch prädisponierte Tiere, die in einer keimfreien Umgebung lebten, dauerhaft gesund. Die Studie demonstriert eindrücklich das Zusammenspiel zwischen genetischer Prädisposition und exogenen Einflüssen. Für die Zukunft können sicher weitere Erkenntnisse darüber erwartet werden, wie exogene Risikofaktoren mit endogenen Gegebenheiten interagieren. Für mehr Klarheit bezüglich der Bedeutung exogener Risikofaktoren für die Entstehung von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter ist es notwendig, wie oben bereits angedeutet, dass die molekulare und biologische Heterogenität der einzelnen diagnostischen Entitäten, die in der Klinik bereits seit längerer Zeit z. B.

Monatsschr Kinderheilkd 2021 · 169:30–38 <https://doi.org/10.1007/s00112-020-01083-8>  
© Der/die Autor(en) 2020

M. Stanulla · F. Erdmann · C. P. Kratz

## Risikofaktoren für Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter

### Zusammenfassung

Die Ursachen von Krebs im Kindes- und Jugendalter sind weitestgehend unbekannt. Beispiele für konsistent beobachtete Risikofaktoren, die in umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen identifiziert wurden, sind Strahlenexposition, Chemotherapie, niedriges und hohes Geburtsgewicht, höheres Alter der Mutter, Geschlecht und das Vorhandensein angeborener Anomalien. Diese Faktoren erklären jedoch nur einen geringen Anteil aller inzidenten Fälle. Die derzeit vielversprechendsten Ansätze zur Verbesserung des Verständnisses über die Ursachen von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter stammen von genetischen Analysen. Abgesehen von den durch genomweite Assoziationsstudien identifizierten Allelen mit geringem Krebsrisiko wurde festgestellt, dass seltene Keimbahnvari-

anten, die Krebsprädispositionssyndrome verursachen, mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Krebs im Kindes- und Jugendalter verbunden sind. Dieser Beitrag fasst das aktuelle Wissen über die exogenen und endogenen Ursachen von Krebserkrankungen in den frühen Lebensjahren zusammen und gibt einen Ausblick darauf, wie stetig wachsendes Wissen in diesem Bereich zukünftige präventive, diagnostische und therapeutische Strategien beeinflussen könnte.

### Schlüsselwörter

Exogene Krebsursachen · Forschungsdesign · Genetische Krankheitsprädisposition · Somatische Aberration · Genomweite Assoziationsstudien

## Risk factors for cancer in childhood and adolescence

### Abstract

The causes of cancer in childhood and adolescence remain largely unknown. Examples of consistently observed risk factors identified in extensive epidemiological studies include exposure to radiation, chemotherapy, low and high birth weight, high maternal age, gender and the presence of congenital abnormalities; however, these factors explain only a small proportion of all incident cases. The currently most promising approaches to improve the understanding of the etiology of cancer in childhood and adolescence are derived from genetic analyses. Apart from the low cancer risk alleles identified through genome-wide association studies, rare germline variants

that cause cancer predisposition syndromes have been found to be associated with an increased risk of cancer in childhood and adolescence. This article summarizes the current knowledge about the exogenous and endogenous causes of cancer in the early years of life and provides an outlook on how ever-increasing knowledge in this area could influence future preventive, diagnostic and therapeutic strategies.

### Keywords

Exogenous causes of cancer · Research design · Genetic predisposition to disease · Somatic aberration · Genome-wide association study

für die Therapiestratifizierung genutzt wird, auch in epidemiologischen Studien differenzierter einbezogen würde (s. Beitrag von Cario et al. in diesem Heft)

## Endogene Risikofaktoren

### Geburtsgewicht

Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter weisen konsistente, aber eher

schwach ausgeprägte Assoziationen zum Geburtsgewicht auf, die unabhängig von möglicherweise verzerrenden Einflussgrößen sind (z. B. Gestationsalter, Geburtsreihenfolge, Geschwisterzahl, Alter der Mutter, [20]). Ein mit steigendem Geburtsgewicht steigendes Erkrankungsrisiko ist z. B. für ALL, Lymphome, Neuroblastome, Weichteilsarkome oder Keimzelltumoren beobachtet worden – für weitere Entitäten wie ZNS-Tumoren oder AML wurden nichtlineare Bezie-

**Tab. 1** Genetisch determinierte für Krebs im Kindes- und Jugendalter prädisponierende Syndrome

Tumorentität	Syndrom
<b>Leukämien und Lymphome</b>	
Akute lymphoblastische Leukämie	Ataxia teleangiectatica, Bloom-Syndrom, konstitutionelles Mismatch-Repair-Defizienz-Syndrom, <i>ETV6</i> -Defizienz, <i>IKZF1</i> -Defizienz, Li-Fraumeni-Syndrom, Nijmegen-Breakage-Syndrom, Noonan-Syndrom, <i>PAX5</i> -Defizienz, Robertson-Translokation, Ring-Chromosom 21, <i>RUNX1</i> -Defizienz, Trisomie 21 (Down-Syndrom)
Akute myeloische Leukämie (AML)/myelodysplastisches Syndrom	<i>ANKRD26</i> -assoziierte Thrombozytopenie, <i>CEBPA</i> -assoziierte familiäre AML, Dyskeratosis congenita, Fanconi-Anämie, <i>GATA2</i> -Defizienz, konstitutionelles Mismatch-Repair-Defizienz-Syndrom, Li-Fraumeni-Syndrom, familiäre Thrombozytenkrankheit mit Prädisposition zu AML, MIRAGE-Syndrom, Ataxia-Panzytopenie-Syndrom, schwere kongenitale Neutropenie, Schwachman-Diamond-Syndrom, Trisomie 21 (Down-Syndrom)
Juvenile myelomonozytäre Leukämie	RASopathien
Lymphome	„Activated PI3K-delta syndrome“, ADA-Defizienz, Artemis-SCID, Ataxia teleangiectatica, autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom, Knorpel-Haar-Hypoplasie, <i>CD27</i> -Defizienz, <i>CD70</i> -Defizienz, konstitutionelles Mismatch-Repair-Defizienz-Syndrom, <i>CORO1A</i> -Defizienz, <i>CTPS1</i> -Defizienz, DNA-Ligase IV-Defizienz, IL10-R-Defizienz, <i>ITK</i> -Defizienz, <i>MAGT1</i> -Defizienz, Nijmegen-Breakage-Syndrom, <i>RAG1</i> -Defizienz, <i>RASGRP1</i> -Defizienz, „Schimke immunoosseous dysplasia“, subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom, Warzen-Hypogammaglobulinämie-Immundefizienz-Myelokathexis-Syndrom, Wiskott-Aldrich-Syndrom, X-verbundenes lymphoproliferatives Syndrom, <i>ZAP70</i> -Defizienz
<b>Solide Tumoren (ohne Hirntumoren)</b>	
Adrenokortikales Karzinom	Li-Fraumeni-Syndrom, Beckwith-Wiedemann-Syndrom
Chondrosarkom	Syndrom der multiplen kartilaginären Exostosen, Ollier-Krankheit, Maffucci-Syndrom, Li-Fraumeni-Syndrom
Desmoidtumoren	<i>APC</i> -assoziierte Polyposis
Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)	GIST-Prädispositionssyndrom Hereditäres Paragangliom-Phäochromozytom-Syndrom, Neurofibromatose Typ 1
Gonadoblastom	Frasier-Syndrom, Turner-Syndrom
Keimzelltumoren	Klinefelter-Syndrom, Schinzel-Giedion-Syndrom, Currarino-Syndrom
Maligne periphere Nervenscheidentumoren	Neurofibromatose Typ 1
Maligner Sertoli-Leydig-Zell-Tumor des Ovars	<i>DICER1</i> -Syndrom
Myofibromatose	Infantile Myofibromatose
Nephroblastom	<i>WT1</i> -assoziierte Syndrome (Denys-Drash-Syndrom, Wilms-Tumor-Aniridia-Syndrom), familiäres Nephroblastom, Beckwith-Wiedemann-Syndrom, <i>DICER1</i> -Syndrom, konstitutionelles Mismatch-Repair-Defizienz-Syndrom, Fanconi-Anämie, Perlman-Syndrom, Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom, Bloom-Syndrom, Bohring-Opitz-Syndrom, Hyperparathyreoidismus-Kiefertumor-Syndrom, Syndrom der gemischten Mosaikaneuploidie
Neuroblastom	<i>ALK</i> -Syndrom, Beckwith-Wiedemann-Syndrom, Undine-Syndrom, Costello-Syndrom, Neurofibromatose Typ 1, Noonan-Syndrom, Li-Fraumeni-Syndrom

hungen aufgezeigt. Auch wenn die in Studien beobachteten Risiken nicht mit starken Effektgrößen verbunden waren, legen sie doch eine Bedeutung der intrauterinen Wachstumsregulation für die Ätiologie der Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter nahe. Auch ein höheres Alter der Mutter findet mittlerweile Akzeptanz als Risikofaktor [11].

## Geschlecht

Ein weiterer bedeutender Faktor, der konsistent mit dem Risiko einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter in Zusammenhang gebracht wurde, ist das Geschlecht. Betrachtet man die Gesamtheit aller Krebserkrankungen bis zum 18. Lebensjahr, findet sich das männliche Geschlecht in jeder Altersgruppe häufiger betroffen als das weibliche [1]. Das Verhältnis männlich zu weiblich variiert jedoch erheblich je nach Altersgruppe und spezifischer Tumorentität. Es reicht z. B. bis annähernd 6,0 beim Burkitt-Lymphom, beträgt für die meisten Entitäten jedoch zwischen 1,0 und 1,5. Nur bei einigen wenigen Diagnosen überwiegt das weibliche Geschlecht (z. B. Nephroblastom, Leberkarzinome, einige Untergruppen der Keimzelltumoren).

## Alter

Neben dem Geschlecht ist auch das Alter mit dem Risiko von Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen verbunden [1]. Die Gesamtinzidenz ist im Säuglingsalter am höchsten (ca. 26/100.000 und Jahr), sinkt dann mit fallender Inzidenz der embryonalen Tumoren (Neuro-, Nephro-, Hepato-, Retinoblastom) langsam ab, ist im letzten Viertel der ersten Lebensdekade am niedrigsten, um im Pubertätsalter wieder anzusteigen. Ein kontinuierlicher Anstieg erst ab Beginn der Pubertät ist eindrucksvoll bei Betrachtung der Inzidenzen der Knochensarkome nachzuvollziehen [1]. Bemerkenswert ist weiterhin der Altersgipfel der ALL zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr, der durch das Auftreten der B-Zell-Vorläufer-ALL-Untergruppe mit Positivität für das *ETV6*-*RUNX1*-Fusionsgen bedingt und deutlich ausge-

**Tab. 1** (Fortsetzung)

Tumorentität	Syndrom
Osteosarkom	Li-Fraumeni-Syndrom, Retinoblastomprädispositionssyndrom, Rothmund-Thomson-Syndrom, Bloom-Syndrom, Werner-Syndrom, ATR-X-Syndrom
Phäochromozytom/Paragangliom	Hereditäres Paragangliom-Phäochromozytom-Syndrom, Von Hippel-Lindau-Syndrom, Neurofibromatose Typ 1, MEN2-Syndrom
Pleuropulmonales Blastom	DICER1-Syndrom
Rhabdomyosarkom	Li-Fraumeni-Syndrom, DICER1-Syndrom, Beckwith-Wiedemann-Syndrom, Nijmegen-Breakage-Syndrom, Syndrom der gemischten Mosaikaneuploidie, Costello-Syndrom, Neurofibromatose Typ 1, Noonan-Syndrom
Rhabdoidtumoren	Rhabdoidtumorprädispositionssyndrom, Typen 1 und 2
Schilddrüsenkarzinom (medullär)	MEN2-Syndrom, DICER1-Syndrom, Cowden-Syndrom
<b>Hirntumoren</b>	
Atypische teratoide rhabdoide Tumoren	Rhabdoidtumorprädispositionssyndrom, Typen 1 und 2
Choroid-Plexus-Karzinom	Li-Fraumeni-Syndrom
Embryonale Tumoren mit mehrschichtigen Rosetten	DICER1-Syndrom
Höhergradige Gliome	Li-Fraumeni-Syndrom, konstitutionelles Mismatch-Repair-Defizienz-Syndrom, Polymerase-Exonuklease-Defizienz
Medulloblastom	Gorlin-Syndrom, GPR161-Defizienz, ELP1-Defizienz, Li-Fraumeni-Syndrom, APC-assoziierte Polyposis, Fanconi-Anämie, konstitutionelles Mismatch-Repair-Defizienz-Syndrom, Polymerase-Exonuklease-Defizienz
Meningeom	Neurofibromatose Typ 2, familiäres Meningeom-Syndrom, familiäres Klarzell-Meningeom-Syndrom
Pilozytisches Astrozytom	Neurofibromatose Typ 1
Pineales Blastom	DICER1-Syndrom, Retinoblastomprädispositionssyndrom
Retinoblastom	Retinoblastomprädispositionssyndrom
Spinales Ependymom	Neurofibromatose Typ 2
<b>MIRAGE</b> „myelodysplasia, infection, restriction of growth, adrenal hypoplasia“, <b>SCID</b> „severe combined immunodeficiency“	

prägender in hochentwickelten Ländern zu beobachten ist [21].

### Ethnizität

Letztlich spielt auch die Ethnizität eine Rolle in der Ausprägung von Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Hier gibt es eindruckliche Beispiele aus den USA: Dort treten Ewing-Sarkome in der afroamerikanischen und asiatischen Bevölkerungsgruppe im Vergleich zu Weißen deutlich seltener auf [22].

### Krebsprädispositionssyndrome

Monogene Krebsprädispositionssyndrome (■ **Tab. 1**) liegen bei etwa 10% aller Kinder mit Krebserkrankungen vor [23–25]. Das Krebspektrum und -risiko in verschiedenen Lebensphasen bei Patienten mit Krebsprädispositionssyndromen ist für viele Erkrankungen noch unklar. Daher sind Beobachtungsstudien, die den Verlauf und die Genotyp-Phänotyp-Korrelation der diversen Syndrome über einen langen Zeitraum hinweg untersuchen, von großer Bedeutung. Gegenüber Krebs prädisponierende Varianten im Erbgut stören vielfältige bio-

logische Funktionen wie etwa DNA-Reparatur, Transkription, Telomerbiologie, Mitochondrienaktivität und vieles mehr. Bei wenigen der zu Krebs prädisponierenden Genen handelt es sich um dominant vererbte Onkogene, bei denen nur ein Allel betroffen ist (z. B. Keimbahnvarianten in *ALK*, *KIT*, *PDGFRA*, *MET*, *RET*, *HRAS*, *PTPN11*). Die meisten der zu Krebs prädisponierenden Gene agieren als Tumorsuppressorgene, und es liegt in den Neoplasien meist eine biallelische Inaktivierung der jeweiligen Gene vor.

» Bei Krebsprädispositionssyndromen liegt meist eine biallelische Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen vor

Diese Syndrome können entweder dominant, rezessiv oder X-chromosomal vererbt werden. Bei den dominanten Syndromen wird häufig das verbleibende Wildtypallel in den Tumoren somatisch inaktiviert (z. B. bei der Neurofibromatose Typ 1). In seltenen Fällen reicht die Inaktivierung eines Allels zur Tumorentwicklung aus (sog. Haploinsuffizienz, z. B. *DICER1*-Syndrom). Bei den rezessiven Syndromen sind beide Allele in der Keimbahn mutiert (z. B. bei der Fanconi-Anämie). Einige Gene agieren sowohl in dominanter als auch rezessiver Art und Weise, wie z. B. *BRCA1* (rezessiv: Fanconi-Anämie, dominant: hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinome) oder *PMS2* (rezessiv: konstitutioneller Mismatch-Reparatur-Defekt, dominant: Lynch-Syndrom). Daneben können auch konstitutionelle Chromosomenanomalien (z. B. Trisomie 21) und epigenetische Veränderungen (z. B. Beckwith-Wiedemann-Syndrom) zu einer Tumorprädisposition führen. Eine weitere genetisch verstandene Erkrankungsgruppe mit einem häufig erhöhten Krebsrisiko stellen Syndrome mit Mosaikvarianten in Krebsprädispositionsgenen dar [24]. Die Gewebe, die diese Varianten tragen, können sich durch überschießendes Wachstum auszeichnen.

Wenngleich es natürlich Ausnahmen gibt, weisen viele Patienten mit klassischen Krebsprädispositionserkrankungen

**Tab. 2** Chromosomale Lokalisation häufiger genetischer Varianten, die mit dem Krebsrisiko im Kindes- und Jugendalter im Rahmen von genomweiten Assoziationsstudien beschrieben wurden

Chromosomale Lokalisation	Assoziiertes Gen	Erkrankungsentität
1q23.3	<i>DUSP12</i>	Neuroblastom
1q36.22	–	Ewing-Sarkom
2p24	–	Nephroblastom
2p25.2	–	Osteosarkom
2q22.3	–	ALL
2q35	<i>BARD1</i>	Neuroblastom
3q28	<i>TP63</i>	ALL
5q11.2	<i>DDX4</i>	Neuroblastom
5q11.2	<i>IL31RA</i>	Neuroblastom
6p21.31	<i>GRM4</i>	Osteosarkom
6p22.3	<i>CASC15</i>	Neuroblastom
6p22.3	<i>NBAT1</i>	Neuroblastom
6p25.1	–	Ewing-Sarkom
6q16.3	<i>HACE1</i>	Neuroblastom
6q16.3-q21	<i>LIN28B</i>	Neuroblastom
7p12.2	<i>IKZF1</i>	ALL
8q24.21	–	ALL
9p21.3	<i>CDKN2A</i>	ALL
10p12.2	<i>PIP4K2A</i>	ALL
10p12.2	<i>BMI1</i>	ALL
10p14	<i>GATA3</i>	ALL
10q21.2	<i>ARID5B</i>	ALL
10q21.3	–	Ewing-Sarkom
11p11.2	<i>HSD17B12</i>	Neuroblastom
11p15.4	<i>LMO1</i>	Neuroblastom
11q14	–	Nephroblastom
14q11.2	<i>CEBPE</i>	ALL
15q15.1	–	Ewing-Sarkom
20p11.22	–	Ewing-Sarkom
20p11.23	–	Ewing-Sarkom
15q22.31	<i>SMAD6</i>	Langerhans-Zell-Histiozytose

ALL akute lymphoblastische Leukämie

typischerweise Merkmale auf, die auch für den allgemein betreuenden Kinderarzt bedeutsam sind: a) allgemeine Hinweise auf eine Erberkrankung (z. B. Café-au-lait-Flecken, kardiale Vitien); b) familiäre Krebshäufung; c) ein ungewöhnlich frühes Auftreten von adulten Krebsarten (z. B. Karzinome); d) multiple Neoplasien in einer Person oder multifokales Auftreten einer Neoplasie; e) ungewöhnliche/seltene histologische Merkmale (z. B. pleuropulmonales Blastom, Sertoli-Ley-

dig-Zell-Tumor); f) ungewöhnlich starke Therapietoxizität im Rahmen der Standardbehandlung einer Krebserkrankung. Kongenitale Anomalien wurden auch in epidemiologischen Studien verlässlich als Risikofaktor für eine Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter identifiziert [12, 24].

### Zusammenwirken multipler Risikoallele

Wenngleich vererbte Krebsrisikoallele eine bedeutende Rolle spielen, liegen den meisten Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter keine monogenen Prädispositionen zugrunde. Gewöhnlicher ist das Zusammenwirken multipler häufigerer und schwächerer Risikoallele in einer Art polygenem System. Erst seit etwas mehr als 10 Jahren ist die Wissenschaft in der Lage, unter vertretbaren Kosten im Rahmen von sog. genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) häufige niedrigpenetrante Risikoallele sicher zu identifizieren [26, 27]. In diesen Untersuchungen wird die Ausprägung einer großen Zahl von über das gesamte Erbgut verteilten Einzelnukleotidvarianten („single-nucleotide variants“, SNV) zwischen mehreren Hundert Patienten mit entsprechend vielen Kontrollpersonen verglichen. Aufgrund der multiplen Testungen werden nur solche SNV als erkrankungsrelevant angesehen, die insgesamt die sog. genomweite Signifikanzgrenze unterschreiten ( $p < 5 \cdot 10^{-8}$ ). Bisher wurden GWAS für verschiedene Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter durchgeführt. Mit Abstand die meisten davon bei der ALL, aber z. B. auch für das Neuroblastom, das Nephroblastom, das Osteosarkom oder das Ewing-Sarkom (■ Tab. 2; [23, 26, 27]).

Die in den GWAS identifizierten Risikogene kodieren in aller Regel für Proteine, die ihre Funktion in biologisch plausiblen Signalwegen besitzen – so beispielsweise Regulatoren der Hämatopoese im Fall der ALL. Obwohl jedes einzelne Risikoallel das Krebsrisiko vergleichsweise gering erhöht, können mehrere Allele gemeinsam eine stärkere für Krebs prädisponierende Wirkung haben. Momentan ist wahrscheinlich nur ein gerin-

ger Anteil der existierenden Risikoallele bekannt. Um mit ausreichender statistischer Aussagekraft weiter voranzuschreiten, sind zukünftig größere Studien sowie Metaanalysen unter Einbezug mehrerer internationaler Kohorten erforderlich. Über GWAS identifizierte Risikoallele finden sich in den verschiedenen ethnischen Gruppen teilweise mit unterschiedlicher Häufigkeit. So wurde z. B. das mit der ALL verbundene niedrigpenetrante häufige Risikoallel des *ARID5B*-Gens bei 47 % der hispanischen Bevölkerungsgruppe aufgefunden, aber nur bei 33 % der Weißen und 18 % der Afroamerikaner [28]. Ebenso findet sich eine Variante auf dem langen Arm von Chromosom 10, die mit der Pathogenese des Ewing-Sarkoms verbunden ist, im Vergleich zu Asiaten und Afroamerikanern deutlich häufiger bei Weißen [29]. Diese Beobachtungen liefern somit einen Erklärungsansatz, warum einige Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in den unterschiedlichen ethnischen Gruppen mit unterschiedlicher Häufigkeit auftreten.

### Ausblick

In den kommenden Jahren werden, getrieben durch wachsende internationale Kooperationen, gepaart mit ständig leistungsfähiger und kostengünstiger werdenden Analysetechniken, immer tiefere Einblicke in die Genetik von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter gewonnen werden. Das Arbeitsfeld genetische Prädisposition wird somit weiter in den Vordergrund rücken und erfordert zunehmende thematische Auseinandersetzung. Technische und medizinische Fortschritte müssen hierbei immer von einer Diskussion auf ethischer, kultureller und psychosozialer Ebene begleitet werden, um tragfähige Konzepte für die Herangehensweise im klinischen Alltag zu entwickeln, die bei den unterschiedlichen möglicherweise betroffenen Patienten und ihren Familien positive Annahme finden.

Nach Diagnose eines Krebsprädispositionssyndroms kann es je nach Art der Erkrankung und bei einem deutlich erhöhten Krebsrisiko sinnvoll sein, primärpräventive Maßnahmen und Krebs-

früherkennungsuntersuchungen zu initiieren. Bei Vorliegen einer manifesten Krebserkrankung ist zu prüfen, ob die Therapie aufgrund der zugrunde liegenden prädisponierenden Erkrankung modifiziert werden sollte. Inzwischen gibt es in Einzelfällen sogar spezielle Protokolle, wie etwa für Leukämiepatienten mit Down-Syndrom. Eine weitergehende stärkere Individualisierung der Krebstherapie abhängig von der zugrunde liegenden Krebsprädispositionserkrankung ist für die Zukunft zu erwarten. Bei Übersehen der Grunderkrankung eines Krebsprädispositionssyndroms kann dem Patienten durch Fehltherapie bzw. Übertherapie evtl. Schaden zugefügt werden.

### » Eine stärkere Individualisierung der Krebstherapie ist für die Zukunft zu erwarten

Es ist zu erwarten, dass Patienten mit einigen der bekannten Krebsprädispositionssyndrome zeitnah auch von den aktuellen Forschungsaktivitäten im Bereich der hämatopoetischen Stammzelltransplantation, der Immuntherapie, der Gentherapie sowie der Entwicklung neuer Medikamente profitieren werden. Ferner ist es eine positive Entwicklung, dass Patienten mit seltenen Syndromen zunehmend in speziellen Studien registriert werden. Das Bündeln der Erfahrung, das durch solche Aktivitäten gefördert wird, hebt – ganz nach dem Vorbild der Behandlung der Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen seit den 1970er-Jahren – die Qualität der Krankenversorgung und die Verbesserung der Überlebenschancen.

### Fazit für die Praxis

- Krebsursachen im Kindes- und Jugendalter sind weitestgehend unbekannt. Akzeptierte Risikofaktoren sind Strahlenexposition, Chemotherapie, höheres Geburtsgewicht, höheres Alter der Mutter, Geschlecht und Vorhandensein angeborener Anomalien.
- Ergebnisse genetischer Forschung insbesondere der letzten 10 Jah-

re unterstreichen die Bedeutung hereditärer Komponenten in der Entstehung von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter.

- Viele Patienten mit Krebsprädispositionserkrankungen weisen für die Diagnosefindung hilfreiche Merkmale auf: a) allgemeine Hinweise auf eine Erberkrankung (z. B. Café-au-lait-Flecken, kardiale Vitien); b) familiäre Krebshäufung; c) ein frühes Auftreten von adulten Krebsarten (z. B. Karzinome); d) multiple Neoplasien in einer Person oder deren multifokales Auftreten; e) ungewöhnliche/seltene Histologien; f) starke Toxizität bei Standardtherapie einer Krebserkrankung.
- Nach Diagnose eines Krebsprädispositionssyndroms kann es bei einem deutlich erhöhten Krebsrisiko sinnvoll sein, präventive Maßnahmen und Krebsfrüherkennungsuntersuchungen zu initiieren.
- Krebsprädispositionsregister besitzen das Potenzial, die Qualität der Krankenversorgung und das langfristige Überleben mit einer Krebserkrankung weiter zu verbessern.

### Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. M. Stanulla**  
Pädiatrische Hämatologie  
und Onkologie, Medizinische  
Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg Str. 1,  
30625 Hannover,  
Deutschland  
stanulla.martin@mh-  
hannover.de

**Danksagung.** Wir bedanken uns bei allen Förderern unserer Arbeit, insbesondere beim Verein für krebskranke Kinder Hannover e. V., der Madeleine Schickedanz-Kinderkrebsstiftung und der Deutschen Kinderkrebsstiftung.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Stanulla, F. Erdmann und C.P. Kratz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

### Literatur

1. Erdmann F, Kaatsch P, Grabow D, Spix C (2020) German childhood cancer registry—annual report 2019 (1980–2018). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University, Mainz
2. Creutzig U, Henze G, Bielak S et al (2003) Krebserkrankungen bei Kindern: Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. Dtsch Arztebl 100:A-842/B-712/C-665
3. Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL et al (1996) Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12.1. Cancer: 1950–1990. Radiat Res 146:1–27
4. Wakeford R, Little MP (2003) Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review. Int J Radiat Biol 79:293–309
5. Schmiegelow K, Levinsen MF, Attarbaschi A et al (2013) Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 31:2469–2476
6. Pui CH, Relling MV (2000) Topoisomerase II inhibitor-related acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 109:13–23
7. Pearce MS, Salotti JA, Little MP et al (2012) Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. Lancet 380:499–505
8. Meulepas JM, Ronckers CM, Smets AMJB et al (2019) Radiation exposure from pediatric CT scans and subsequent cancer risk in the Netherlands. J Natl Cancer Inst 111:256–263
9. Johnson KJ, Carozza SE, Chow EJ et al (2009) Parental age and risk of childhood cancer: a pooled analysis. Epidemiology 20:475–483
10. Chen M, Chang CH, Tao L et al (2015) Residential exposure to pesticide during childhood and childhood cancers: a meta-analysis. Pediatrics 136:719–729
11. Erdmann F, Ghantous A, Schüz J (2019) Environmental agents and childhood cancer. In: Nriagu J (Hrsg) Encyclopedia of environmental health, Bd. 2. Elsevier, Burlington, MA S 347–359
12. Wigle DT, Turner MC, Krewski D (2009) A systematic review and meta-analysis of childhood leukemia

Hier steht eine Anzeige.







- and parental occupational pesticide exposure. *Environ Health Perspect* 117:1505–1513
13. Martin RM, Gunnell D, Owen CG, Davey Smith G (2007) Breastfeeding and childhood cancer: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cancer* 117:1020–1031
  14. Urayama KY, Buffler PA, Gallagher ER et al (2010) A meta-analysis of the association between day-care attendance and childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Epidemiol* 39:718–732
  15. Ward G (1917) The infective theory of acute leukaemia. *Br J Child Dis* 14:10–20
  16. Kinlen L (1988) Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. *Lancet* 332:1323–1327
  17. Greaves MF (1988) Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2:120–125
  18. Greaves M (2018) A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Rev Cancer* 18:471–484
  19. Martín-Lorenzo A, Hauer J, Vicente-Dueñas C et al (2015) Infection exposure is a causal factor in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia as a result of pax5-inherited susceptibility. *Cancer Discov* 5:1328–1343
  20. Paltiel O, Tikellis G, Linet M et al (2015) Birthweight and childhood cancer: preliminary findings from the international childhood cancer cohort consortium (I4C). *Paediatr Perinat Epidemiol* 29:335–345
  21. Hrusak O, Trka J, Zuna J et al (2002) Acute lymphoblastic leukemia incidence during socioeconomic transition: selective increase in children from 1 to 4 years. *Leukemia* 16:720–725
  22. Worch J, Matthay KK, Neuhaus J et al (2010) Ethnic and racial differences in patients with Ewing sarcoma. *Cancer* 116:983–988
  23. Plon SE, Lupo PJ (2019) Genetic predisposition to childhood cancer in the genomic era. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 20:241–263
  24. Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A et al (2017) Childhood cancer predisposition syndromes—A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A* 173:1017–1037
  25. Sylvester DE, Chen Y, Jamieson RV et al (2018) Investigation of clinically relevant germline variants detected by next-generation sequencing in patients with childhood cancer: a review of the literature. *J Med Genet* 55:785–793
  26. Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijayakrishnan J et al (2009) Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 41:1006–1010
  27. Ellinghaus E, Stanulla M, Richter G et al (2012) Identification of germline susceptibility loci in ETV6-RUNX1-rearranged childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 26(5):902–909
  28. Xu H, Cheng C, Devidas M et al (2012) ARID5B genetic polymorphisms contribute to racial disparities in the incidence and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 30:751–757
  29. Grünewald T, Bernard V, Gilardi-Hebenstreit P et al (2015) Chimeric EWSR1-FLI1 regulates the Ewing sarcoma susceptibility gene EGR2 via a GGAA microsatellite. *Nat Genet* 47:1073–1078
  30. Anderson LM, Diwan BA, Fear LT et al (2000) Critical windows of exposure for children's health: cancer in human epidemiological studies and neoplasms in experimental animal models. *Environ Health Perspect* 108(suppl 3):573–594

## PAED TO GO

Online-Kurse, Webinare, zoom-Meetings sind in die Welt des medizinischen Informationsaustausch eingedrungen. Kleine tägliche Zusammenkünfte wie auch große jährliche Kongresse brauchen eine „ansteckungsfreie“ Alternative. Seit dem Frühjahr dieses Jahrs ist unser Austausch von Wissen in der digitalen Welt zu Hause.

Aber auch wir haben uns weiterentwickelt. Der Idee, das gesamte medizinische Spektrum in diesem Tool abzubilden sind wir ein wenig nähergekommen. Mit der Gründung von **MEDIZIN TO GO** als Dachverband, etabliert sich ab September eine unserer jüngsten Fachbereiche Pädiatrie, **PAED TO GO**. Durch eine komplette Umgestaltung unserer Internetseite können, über die Registrierung in einem Fachbereich, Kurse aus allen Fachbereichen gebucht und besucht werden. Die Anerkennung als CME-Punkte für Ärzte über die Ärztekammer Berlin und der Hebammen über die Gesundheitsämter sowie Fortbildungszertifikate für alle anderen, besteht natürlich weiterhin.

Die Kursangebote von PAED TO GO sind ihrem Klinik-Alltag entsprechend nur am Abend. Daneben werden von allen Fachbereichen intensivierte mehrstündige Kursangebote für spezielle Themenbereiche am Wochenende angeboten. Diese sind teilweise so aktuell, dass immer ein Blick auf die Internetseite unter News lohnenswert ist.

Wir freuen uns über die erfolgreiche Verbreitung unserer Idee, Fortbildung umsonst für alle zugänglich, hochqualitativ anbieten zu können. Auf ein Wiedersehen auf <https://paed.medizintogo.de> oder [www.MEDIZINTOGO.de](http://www.MEDIZINTOGO.de) um Ihnen unsere gewachsene Familie noch besser vorzustellen.

**Quelle: MEDIZINTOGO.de**